

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平9-301858

(43)公開日 平成9年(1997)11月25日

(51) Int.Cl. ⁶	識別記号	序内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 31/155	ADB		A 6 1 K 31/155	ADB
A 0 1 N 47/44			A 0 1 N 47/44	
A 6 1 K 9/08	ABL		A 6 1 K 9/08	ABLM
47/12	ABM		47/12	ABMJ
A 6 1 L 2/16			A 6 1 L 2/16	Z
			審査請求 未請求 請求項の数11 FD (全 5 頁)	

(21)出願番号 特願平8-143616

(22)出願日 平成8年(1996)5月13日

(71)出願人 000199175
千寿製薬株式会社
大阪府大阪市中央区平野町2丁目5番8号

(72)発明者 土井 光司
兵庫県神戸市西区伊吹台東町3丁目2番地
3-203号

(72)発明者 安藝 博
兵庫県神戸市灘区記田町3丁目2番地15-
203号

(74)代理人 弁理士 赤岡 迪夫 (外1名)

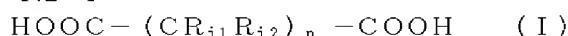
(54)【発明の名称】 グルコン酸クロルヘキシジン安定化水性薬剤

(57)【要約】

【課題】 塩素イオンを含有するにも関わらずグルコン酸クロルヘキシジンを溶液中に安定に含有させた水性薬剤を提供すること。

【解決手段】 塩素イオンとグルコン酸クロルヘキシジンを含有する水性薬剤であって更に少なくとも1種の薬剤学的に許容し得る式I

【化1】

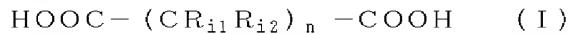


〔式中、nは0~3の整数、iはn以下の正の整数であり、n=1のときR₁₁及びR₁₂は各々独立してH、-O-H又は-COOHであり、n=2のときR₁₁、R₁₂、R₂₁及びR₂₂は各々H、-OH又は-COOHであるが全て同時にHでなく、n=3のときR₁₁、R₁₂、R₂₁、R₂₂、R₃₁及びR₃₂は各々H、-OH又は-COOHであるが隣接する2個の炭素原子に合計4個の水素原子が結合していることがない。〕で示される多価カルボン酸又はその薬剤学的に許容される塩を含有していることを特徴とする、グルコン酸クロルヘキシジンを安定に含んだ水性薬剤。

【特許請求の範囲】

【請求項1】塩素イオンとグルコン酸クロルヘキシジンを含有する水性薬剤であって更に少なくとも1種の薬剤学的に許容し得る式I

【化1】



[式中、nは0～3の整数、iはn以下の正の整数であり、n=1のときR_{i1}及びR_{i2}は各々独立してH、-OH又は-COOHであり、n=2のときR₁₁、R₁₂、R₂₁及びR₂₂は各々H、-OH又は-COOHであるが全て同時にHでなく、n=3のときR₁₁、R₁₂、R₂₁、R₂₂、R₃₁及びR₃₂は各々H、-OH又は-COOHであるが隣接する2個の炭素原子に合計4個の水素原子が結合していることがない。]で示される多価カルボン酸又はその薬剤学的に許容される塩を含有していることを特徴とする、グルコン酸クロルヘキシジンを安定に含んだ水性薬剤。

【請求項2】非イオン性界面活性剤を含有していないことを更に特徴とする請求項1の水性薬剤。

【請求項3】グルコン酸クロルヘキシジンの濃度が0.0001～0.05W/V%である、請求項1又は2の水性薬剤。

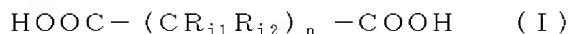
【請求項4】該多価カルボン酸の濃度が0.01～5W/V%である、請求項1乃至3の何れかの水性薬剤。

【請求項5】該多価カルボン酸が、クエン酸、シュウ酸、酒石酸、リンゴ酸よりなる群より選ばれるものである、請求項1乃至4の水性薬剤。

【請求項6】塩素イオンの濃度が0.05～200mEq/Lである請求項1乃至5の何れかの水性薬剤。

【請求項7】塩素イオン及びグルコン酸クロルヘキシジンを含有する水溶液中におけるグルコン酸クロルヘキシジンの沈殿防止のための方法であって、該水溶液中に更に少なくとも1種の薬剤学的に許容し得る式I

【化2】



[式中、nは0～3の整数、iはn以下の正の整数であり、n=1のときR_{i1}及びR_{i2}は各々独立してH、-OH又は-COOHであり、n=2のときR₁₁、R₁₂、R₂₁及びR₂₂は各々H、-OH又は-COOHであるが全て同時にHでなく、n=3のときR₁₁、R₁₂、R₂₁、R₂₂、R₃₁及びR₃₂は各々H、-OH又は-COOHであるが隣接する2個の炭素原子に合計4個の水素原子が結合していることがない。]で示される多価カルボン酸又はその薬剤学的に許容される塩を含有させることを特徴とする方法。

【請求項8】グルコン酸クロルヘキシジンの濃度が0.0001～0.05W/V%である、請求項7の方法

【請求項9】該多価カルボン酸の濃度が0.01～5W/V%である、請求項7又は8の方法。

【請求項10】該多価カルボン酸が、クエン酸、シュウ酸、酒石酸、リンゴ酸よりなる群より選ばれるものであ

る、請求項7乃至9の何れかの方法。

【請求項11】塩素イオンの濃度が0.05～200mEq/Lである請求項7乃至10の何れかの方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、グルコン酸クロルヘキシジンを含有する水性薬剤の安定化に関する。

【0002】

【従来の技術】クロルヘキシジンのグルコン酸塩であるグルコン酸クロルヘキシジンは、その抗菌作用のゆえに、水溶液の形で手指、皮膚の消毒、手術部位の消毒及び医療器具の消毒に、また皮膚の創傷部位の消毒、手術室、病室等の消毒、結膜囊の洗浄、消毒、外陰・外性器の皮膚消毒等に、局所用殺菌・消毒薬として広く使用されている。更に、グルコン酸クロルヘキシジンはまた、外用剤、点眼剤、点鼻剤等の局所投与用の水性薬剤において、薬液中の微生物の増殖を阻止するための保存剤としても広く使用されている。

【0003】しかしながらクロルヘキシジンは、グルコン酸以外の陰イオンが存在すると難溶性の塩を形成して沈殿し易いという性質を有する。例えばクエン酸塩又は塩素イオン等の存在により、グルコン酸クロルヘキシジン水溶液は経時に沈殿を生ずることが知られており、従ってクエン酸及び塩素イオンはそれぞれ、グルコン酸クロルヘキシジンとは配合禁忌にあたる化学種である。

【0004】一方、点眼剤、点鼻剤等の水性薬剤には、大半の場合塩素イオンが含有されている。塩素イオンの源として例えば、浸透圧調節剤等としての塩化ナトリウム、塩化カリウム、塩化カルシウム、塩化マグネシウム等の無機塩化物、薬理学的活性成分として使用される塩酸ピロカルピン（縮瞳剤）、塩酸ピリドキシン（ビタミンB₆）、塩酸ナファゾリン（血管収縮剤）、塩酸ジフェニヒドラミン（抗ヒスタミン剤）、塩酸ジブカイン（局所麻酔剤）等のような化合物、更には水性薬剤の製造に当たってpH調節剤として用いられる塩酸が挙げられるよう、多くの主薬、賦形剤が水性薬剤の塩素イオン源となっている。このため多くの水性薬剤において塩素イオンの含有は避けがたい。

【0005】このため、点眼剤、点鼻剤等の多くの水性薬剤において、そのままでは保存剤としてグルコン酸クロルヘキシジンを用いることができなかった。

【0006】塩素イオンを含有する水性溶液中におけるクロルヘキシジンの沈殿を防止するための方法として、非イオン性界面活性剤を配合することが知られている。しかしながら非イオン性界面活性剤は、粘膜を刺激する傾向があるため、特に点眼剤、点鼻剤のような粘膜適用の薬剤に非イオン性界面活性剤を含有させることは余り好ましくない。

【0007】従って、非イオン性界面活性剤を含有させることなくグルコン酸クロルヘキシジンを塩素イオンの

共存のもとで水性薬剤中に安定に維持する方法及びそのようにして製造される水性薬剤に対する需要があった。

【0008】

【発明が解決しようとする課題】本発明は、塩素イオンを含有するにも関わらずグルコン酸クロルヘキシジンを溶液中に安定に含有させた水性薬剤を提供するための方法及びそのような水性薬剤を提供することを目的とする。

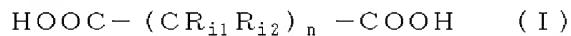
【0009】

【課題を解決するための手段】

【0010】本発明者らは、グルコン酸クロルヘキシジン水溶液中に本来配合禁忌である塩素イオンが存在していても、やはり本来配合禁忌であるクエン酸等のカルボン酸又はその塩を溶液中に同時に存在させることによって、意外にもグルコン酸クロルヘキシジンを水溶液中に安定にすなわち経時的な沈殿の発生を伴うことなく維持できることを見出した。

【0011】すなわち本発明は、塩素イオンとグルコン酸クロルヘキシジンを含有する水性薬剤であって更に少なくとも1種の薬剤学的に許容し得る式I

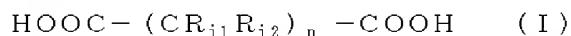
【化3】



〔式中、nは0～3の整数、iはn以下の正の整数であり、n=1のときR_{i1}及びR_{i2}は各々独立してH、-OH又は-COOHであり、n=2のときR₁₁、R₁₂、R₂₁及びR₂₂は各々H、-OH又は-COOHであるが全て同時にはHでなく、n=3のときR₁₁、R₁₂、R₂₁、R₂₂、R₃₁及びR₃₂は各々H、-OH又は-COOHであるが隣接する2個の炭素原子に合計4個の水素原子が結合していることがない。〕で示される多価カルボン酸又はその薬剤学的に許容される塩を含有していることを特徴とする、グルコン酸クロルヘキシジンを安定に含んだ水性薬剤を提供する。

【0012】更に本発明は、塩素イオン及びグルコン酸クロルヘキシジン含有する水溶液におけるグルコン酸クロルヘキシジンの沈殿防止のための方法であって、該水溶液中に更に少なくとも1種の薬剤学的に許容し得る式I

【化4】



〔式中、nは0～3の整数、iはn以下の正の整数であり、n=1のときR_{i1}及びR_{i2}は各々独立してH、-OH又は-COOHであり、n=2のときR₁₁、R₁₂、R₂₁及びR₂₂は各々H、-OH又は-COOHであるが全て同時にはHでなく、n=3のときR₁₁、R₁₂、R₂₁、R₂₂、R₃₁及びR₃₂は各々H、-OH又は-COOHであるが隣接する2個の炭素原子に合計4個の水素原子が結合していることがない。〕で示される多価カルボン酸又はその薬剤学的に許容される塩を含有させることを特徴とする方法をも提供する。

【0013】特に好ましい多価カルボン酸の例としては、シュウ酸、クエン酸、リンゴ酸、酒石酸が挙げられる。またリンゴ酸、酒石酸等光学活性体の存在する多価カルボン酸の場合、グルコン酸クロルヘキシジンの安定化に関してはD、L何れの鏡像体でも、ラセミ混合物でもよい。もっとも、得られる水性薬剤を局所粘膜、創傷部位に適用することを目的とする場合には、天然に主として存在するタイプの光学異性体がより好ましい。好ましい多価カルボン酸の薬剤学的に許容される塩の例としては、上記の好ましい多価カルボン酸のナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、アンモニウム塩等が挙げられるがこれらに限られない。

【0014】使用する多価カルボン酸の好ましい濃度範囲は、0.01～5W/V%であり、更に好ましくは0.05～3W/V%、尚も更に好ましくは0.1～1W/V%、特に好ましくは0.2～0.5W/V%である。

【0015】本発明により安定に含有させることのできるグルコン酸クロルヘキシジンの濃度範囲は広く、皮膚創傷部位の消毒等に通常用いられる濃度である0.05W/V%及びそれより低い濃度において安定に含有されることが可能である。すなわち、本発明の実施において好ましいグルコン酸クロルヘキシジンの濃度範囲は0.05W/V%以下である。安定化においてグルコン酸クロルヘキシジンの濃度の下限は特に問題とならず、例えば0.0001W/V%という低濃度であってもよい。また、外性器等の消毒に用いる場合の濃度を含む0.0005～0.025W/V%の範囲もまた好ましい。更に、水性薬剤の保存剤として使用する場合の濃度を含む0.001～0.01W/V%の範囲も好ましい。

【0016】また、本発明の水性薬剤中に存在する塩素イオンの濃度は、0.05～200mEq/Lであればよい。

【0017】本発明により、主薬として又は保存剤としてのグルコン酸クロルヘキシジン含有の水性薬剤に塩素イオンが含まれている場合に沈殿防止のために必要であった非イオン性界面活性剤の添加の必要性が排除でき、添加する場合にもその添加量を減らすことができる。非イオン性界面活性剤はグルコン酸クロルヘキシジンの抗菌力を低下させることから、非イオン性界面活性剤の添加の必要性を無くした本発明は、従来より優れたグルコン酸クロルヘキシジン含有水性薬剤の提供を可能にする。以下に本発明を一層具体的に説明する。

【0018】

【発明の実施の形態】

〔試験例1〕 塩素イオンによるグルコン酸クロルヘキシジンの経時的沈殿
水溶液中の塩素イオンの存在によるグルコン酸クロルヘキシジンの経時的な沈殿生成の有無を加速試験により判定するために、グルコン酸クロルヘキシジンを含む水溶液の反復凍結融解試験を行った。すなわち、0.005W/V%のグルコン酸クロルヘキシジン及び0.5W/V%の

下記のa～gの塩素イオン遊離性の化合物を含有するpH約6の水溶液を調製して試験溶液（試験溶液a～g）とし、15mLのPET（ポリエチレンテレフタレート）容器中に入れて試験に用いた。別に、塩素イオン遊離性化合物を含有しない以外は他の溶液と同等である溶液を調製し、対照溶液として同様に用いた。試験溶液、対照溶液の双方について、-20°Cと室温との間で凍結・融解を5サイクルまで反復し、沈殿の発生の有無を、第十二改正日本薬局方（廣川書店、1991年）の製剤総則、点眼剤（8）の不溶性異物試験に準じて確認した。試験溶液a～gについて用いた塩素イオン遊離性の化合物及びその塩素イオン濃度（mEq/L）は次の通りである。

- a) 塩化ナトリウム（85.5mEq/L）
- b) 塩化カルシウム（90.1mEq/L）
- c) 塩化マグネシウム（105.0 mEq/L）
- d) 塩酸ナファゾリン（20.3mEq/L）
- e) 塩酸ジブカイン（13.2mEq/L）
- f) 塩酸ピリドキシン（24.3mEq/L）
- g) 塩化ベンザルコニウム（12.9～20.2mEq/L）

結果： 5サイクルの凍結融解試験の結果、対照溶液では沈殿発生は見られなかったのに対し、種々の濃度に塩素イオンを含有する試験溶液a～gでは、何れも1サイクルで沈殿を生じた。この結果は、塩素イオンがグルコン酸クロルヘキシジンに対して配合禁忌であることを裏付ける。

【0019】〔試験例2〕 塩素イオンによるグルコン酸クロルヘキシジンの経時の沈殿に対するクエン酸ナトリウムの効果

塩素イオンによる経時の沈殿に対するクエン酸ナトリウムの効果を検討するため反復凍結融解試験を行った。すなわち、0.005 W/V%のグルコン酸クロルヘキシジン、0.5 W/V%の塩化ナトリウム、及び0.01、0.05、0.1、0.2、0.5、1、5及び10W/V%の各クエン酸ナトリウムを含有するpH約6の水溶液を調製して試験溶液とし、15mLのPET容器に入れて試験に用いた。またクエン酸ナトリウムを含まないこと以外は同様に調製した溶液を対照溶液とし、同様に試験に用いた。

結果： -20°Cと室温との間での反復凍結融解試験により、対照溶液は1サイクルで沈殿を生じたが、試験溶液では沈殿の発生が抑制された。この結果は、クエン酸及びその塩が塩素イオンによるグルコン酸クロルヘキシジンの経時の沈殿発生の防止に有効であることを示す。

【0020】〔試験例3〕 塩素イオンによるグルコン酸クロルヘキシジンの経時の沈殿に対する他の多価カルボン酸の効果

塩素イオンによる経時の沈殿に対するクエン酸以外の多価カルボン酸の効果を検討するため反復凍結融解試験を行った。すなわち、0.005 W/V%のグルコン酸クロルヘキシジン、0.5 W/V%の塩化ナトリウム、及び、多価カルボン酸として0.2 W/V%のシュウ酸、L-酒石

酸又はL-リンゴ酸を含有するpH約6の水溶液を調製して試験溶液とし、15mLのPET容器に入れて試験に用いた。また多価カルボン酸を含まないこと以外は同様に調製した溶液を対照溶液とし、同様に試験に用いた。結果： -20°Cと室温との間における凍結融解試験により、対照溶液は1サイクルで沈殿を生じたが、試験溶液では10サイクルの凍結融解後も沈殿の発生は認められなかった。この結果は、シュウ酸、酒石酸及びリンゴ酸もクエン酸と同等又はそれ以上に、塩素イオンによるグルコン酸クロルヘキシジンの経時の沈殿発生の防止に有効であることを示す。

【0021】〔比較試験例〕 比較として、カルボキシル基の間に連続する2個のメチレン基の反復単位を含むコハク酸又は、エチレン性二重結合を有するフル酸を多価カルボン酸として試験例3と同様に用いたとき、対照溶液も試験溶液も共に反復凍結融解試験の1サイクルで沈殿を生じた。

【0022】上記試験例1～3及び比較試験例の通り、クエン酸、シュウ酸、酒石酸、リンゴ酸は、塩素イオンを含有する水溶液中におけるグルコン酸クロルヘキシジンの経時の沈殿発生防止に有効である一方、コハク酸及びフル酸には効果が認められなかった。なお沈殿防止効果を有した前記多価カルボン酸は、何れもグルコン酸クロルヘキシジンの抗菌力を低下させることができた。

【0023】

【実施例】以下に本発明による、グルコン酸クロルヘキシジンを安定に含有することの確認された水性薬剤の実施例を示す。（ ）内は当該成分による塩素イオン濃度をmEq/L単位で示している。なお、各水性薬剤の調製に際してグルコン酸クロルヘキシジンとしては20%水溶液の形のものを使用した。

〔実施例1〕 点眼剤

以下の成分を常法により混合して溶液とし、沪過滅菌して点眼剤とした。

塩酸ナファゾリン	0.002 g (0.008)
アラントイン	0.1 g
マレイン酸クロルフェニラミン	0.03 g
ホウ酸	1.8 g
クエン酸ナトリウム	0.2 g
グルコン酸クロルヘキシジン	0.005 g
ホウ砂又は塩酸	適量 (pH 6.1)
滅菌精製水	適量
全量	100 mL

【0024】〔実施例2〕 点眼剤

以下の成分を常法により混合して溶液とし、沪過滅菌して点眼剤とした。

メチル硫酸ネオスチグミン	0.005 g
塩酸ピリドキシン	0.1 g (4.86)
アミノエチルスルホン酸	1.0 g

マレイン酸クロルフェニラミン	0.03g
ホウ酸	1.1 g
クエン酸ナトリウム	0.2 g
グルコン酸クロルヘキシジン	0.0025 g
水酸化ナトリウム又は塩酸	適量 (pH 5.5)
滅菌精製水	適量
全量	100 mL

【0025】〔実施例3〕 点眼剤

以下の成分を常法により混合して溶液とし、沪過滅菌して点眼剤とした。

塩酸ジフェンヒドラミン	0.05g (1.71)
シアノコバラミン	0.02g
L-アスパラギン酸カリウム	1.0 g
濃グリセリン	1.4 g
クエン酸ナトリウム	0.2 g
グルコン酸クロルヘキシジン	0.005 g
水酸化ナトリウム又は塩酸	適量 (pH 6.0)
滅菌精製水	適量
全量	100 mL

【0026】〔実施例4〕 点眼剤

以下の成分を常法により混合して溶液とし、沪過滅菌して点眼剤とした。

メチル硫酸ネオスチグミン	0.005 g
フラビニアデニンジヌクレオチド	0.05g
シアノコバラミン	0.02g
塩化ナトリウム	0.9 g (154)
クエン酸ナトリウム	0.2 g
グルコン酸クロルヘキシジン	0.0025 g
水酸化ナトリウム又は塩酸	適量 (pH 6.0)
滅菌精製水	適量
全量	100 mL

【0027】〔実施例5〕 点眼剤

以下の成分を常法により混合して溶液とし、沪過滅菌して点眼剤とした。

塩酸ナファゾリン	0.003 g (0.1)
塩酸ジフェンヒドラミン	0.1 g (3.4)
塩酸ピリドキシン	0.1 g (4.9)
塩化ナトリウム	0.8 g (136.9)
クエン酸ナトリウム	0.2 g
グルコン酸クロルヘキシジン	0.0025 g
水酸化ナトリウム又は塩酸	適量 (pH 6.1)

滅菌精製水	適量
全量	100 mL

【0028】〔実施例6〕 点鼻剤

以下の成分を常法により混合して溶液とし、沪過滅菌して点鼻剤とした。

塩酸ナファゾリン	0.05 g (2.03)
マレイン酸クロルフェニラミン	0.5 g
クエン酸ナトリウム	0.2 g
グルコン酸クロルヘキシジン	0.005 g
濃グリセリン	2.1 g
水酸化ナトリウム又は塩酸	適量 (pH 6.0)
滅菌精製水	適量

全量	100 mL
----	--------

【0029】〔実施例7〕 外用剤

以下の成分を常法により混合して溶液とし、外用薬とした。

塩酸ジブカイン	0.3 g (7.90)
塩酸ジフェンヒドラミン	0.3 g (10.3)
酒石酸ナトリウム・カリウム	0.5 g
グルコン酸クロルヘキシジン	0.01 g
水酸化ナトリウム又は塩酸	適量 (pH 6.6)
精製水	適量

全量	100 mL
----	--------

【0030】〔実施例8〕 外用剤

以下の成分を常法により混合して溶液とし、外用薬とした。

塩酸ジブカイン	0.3 g (7.90)
マレイン酸クロルフェニラミン	0.5 g
シアノコバラミン	0.5 g
グルコン酸クロルヘキシジン	0.005 g
精製水	適量

全量	100 mL (pH 5.0)
----	-----------------

【0031】〔実施例9〕 外用剤

以下の成分を常法により混合して溶液とし、外用薬とした。

塩酸ジブカイン	0.3 g (7.90)
塩酸ジフェンヒドラミン	0.5 g (17.1)
リソロ酸	1.0 g
水酸化ナトリウム	適量 (pH 5.0)
精製水	適量

全量	100 mL
----	--------